

Interacciones de vacunas conjugadas y vacunas coadministradas

[H Findlow](#) YR Pedir prestado

Páginas 226-230 | Recibido el 27 de agosto de 2015, aceptado el 4 de septiembre de 2015, versión aceptada del autor publicada en línea: 30 de noviembre de 2015, publicada en línea: 02 de febrero de 2016

- <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1091908>

RESUMEN

Las vacunas conjugadas juegan un papel importante en la prevención de enfermedades infecciosas como las causadas por las bacterias *Haemophilus influenzae* (Hi) tipo b (Hib), *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*. Las vacunas desarrolladas contra estos 3 patógenos utilizan 3 proteínas portadoras principales, mutante no tóxico de la toxina diftérica (CRM₁₉₇), toxoide diftérico (DT) y toxoide tetánico (TT). Los esquemas de inmunización pediátrica actuales incluyen la administración de varias vacunas simultáneamente, aumentando así el potencial de interferencia inmune (tanto positiva como negativamente) a los antígenos administrados. El conocimiento de las interacciones de las vacunas se deriva principalmente de los ensayos clínicos, que se revisan aquí para explorar la interferencia inmune que puede resultar de las interacciones auxiliares de células T específicas del portador, la interferencia del espectador y la supresión epitópica inducida por el portador.

Palabras clave:

[conjugado](#)[interacciones](#)[inmunización](#)[enfermedad infecciosa](#)[pediátrico](#)[Vacunas](#)

Artículo [anterior](#)Ver [tabla de contenido del problema](#)Artículo [siguiente](#)

Introducción

El desarrollo de vacunas conjugadas de polisacárido-proteína ha aumentado la capacidad de proteger a los bebés contra múltiples enfermedades infecciosas. Los polisacáridos capsulares solos provocan respuestas de células B en ausencia de células T (respuesta

independiente de T) y dan como resultado una respuesta de corta duración. La conjugación de polisacáridos capsulares a una proteína transportadora presenta antígenos al sistema inmunológico de una manera que resulta en la diferenciación de células B con reclutamiento de células T y B (respuesta dependiente de T), esto tiene la ventaja de ser inmunogénico en la infancia e inducir memoria inmune. Se han desarrollado vacunas conjugadas para varios patógenos bacterianos como *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae* implican la unión de un resto polisacárido a una molécula de proteína. En el desarrollo de vacunas contra estas bacterias solo se han utilizado unos pocos portadores proteicos, como el toxoide tetánico (TT), el toxoide diftérico, el mutante no tóxico del toxoide diftérico (CRM₁₉₇) y la proteína D de *Haemophilus influenzae*. La administración de un conjugado la vacuna da como resultado la producción de anticuerpos tanto contra el hapteno como contra los epítomos portadores de proteínas. La coadministración de múltiples vacunas basadas en la misma proteína portadora (epítomos antigénicos comunes) requiere consideración debido a las interacciones potenciales y el impacto consecuente en las respuestas inmunes a los antígenos de la vacuna.

Programas exitosos de inmunización infantil, como el del Reino Unido (**Tabla 1**), implican la administración simultánea de la vacuna. Este enfoque maximiza la probabilidad de que los niños reciban las vacunas apropiadas para su edad de manera oportuna, reduce el número de visitas de vacunación requeridas y permite una incorporación más fácil de nuevas vacunas en el calendario. A medida que aumenta el número de vacunas conjugadas disponibles, también aumenta la dosis de proteínas transportadoras y la probabilidad de interferencia inmunológica con la respuesta inmunitaria a antígenos conjugados y / o coadministrados. La interacción de las vacunas coadministradas puede resultar en un deterioro o mejora de la respuesta inmune a cualquiera de los antígenos de la vacuna. Los mecanismos de estas interacciones son poco conocidos, difíciles de predecir y pueden ser el resultado de interacciones de células T auxiliares específicas del portador, interferencias de espectadores de células T o supresión epitópica inducida por portadores.^{1,2} Los programas de vacunación pediátrica son cada vez más complejos a medida que se encuentran disponibles nuevas vacunas y se realizan

ensayos de vacunas para abordar el potencial de interferencia de las respuestas de anticuerpos. Es principalmente de estos ensayos clínicos que se ha derivado nuestro conocimiento de las interacciones inmunes. Este artículo revisa algunos de los datos disponibles sobre el impacto en la respuesta inmune con la coadministración de vacunas bacterianas conjugadas.

Cuadro 1. Calendario de vacunación infantil del Reino Unido a 2015

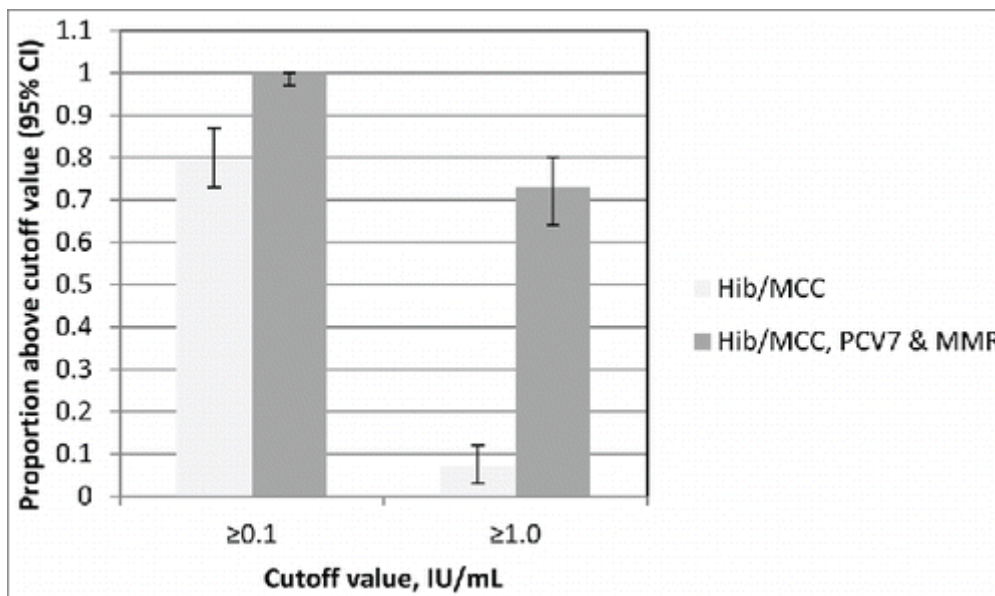
[CSVTabla de visualización](#)

Las vacunas conjugadas aumentan los niveles de anticuerpos a su proteína transportadora

La administración de una vacuna conjugada tiene el potencial de estimular la inmunidad del individuo a la proteína transportadora; se han visto ejemplos de esto con conjugados CRM₁₉₇ y TT. Se observó un aumento de las respuestas a la difteria en niños del Reino Unido, después de la inmunización con una vacuna conjugada antineumocócica que contenía CRM₁₉₇ (PCV7, Prevenar®, Pfizer). Los niños fueron vacunados a los 12 meses de edad con un conjugado de Hib meningocócico del serogrupo C (MCC) (MCC / Hib) (conjugado con TT; Menitorix®, GSK) seguido de la vacunación un mes después con PCV7 y MMR o las 3 vacunas concomitantemente en 12 meses de edad. ³Una proporción significativamente mayor ($p < 0,001$) de los niños que recibieron las 3 vacunas de forma concomitante alcanzaron niveles de anticuerpos contra el toxoide diftérico $\geq 0,1$ o $\geq 1,0$ UI / ml en comparación con los que recibieron MCC / Hib solo, como se muestra en la [Figura 1](#) . A pesar de las diferencias significativas en las proporciones de sujetos que alcanzaron estos niveles, las concentraciones medias geométricas (GMC) antidiftérico 4 semanas después de la PCV7 administrada con o sin MCC / Hib fueron similares, lo que confirma que no hubo atenuación de la respuesta de refuerzo al conjugado de CRM. componente por administración concomitante con otro conjugado. En un estudio [de](#) fase I, se ha demostrado que MenAfriVac®, una vacuna conjugada meningocócica del serogrupo A que utiliza TT como proteína transportadora provoca respuestas sólidas de anticuerpos contra TT ⁴ y se espera que esta

vacuna conjugada ayude a eliminar el tétanos neonatal del África subsahariana.

Figura 1. Las proporciones de sujetos con niveles de anticuerpos contra el toxoide diftérico por encima de 0,1 y 1,0 UI / ml 1 mes después de la vacunación según si la vacuna MCC / Hib se administró con o sin PCV7 y MMR. Adaptado de Miller *et al* . 2011. ³



[Mostrar tamaño completo](#)

Mejora específica del portador de la ayuda de las células T

La mejora inmunológica se produce cuando las células T auxiliares específicas de un antígeno de vacuna aumentan la respuesta al mismo antígeno en otra vacuna. Se supone que el efecto potenciador de la coadministración de vacunas conjugadas resulta de un aumento de la frecuencia de los auxiliares T controlados por el portador y de las señales coestimuladoras mediadas por células T. ⁵ La forma más documentada de mejora inmunitaria se encuentra en las vacunas que utilizan TT como proteína conjugada coadministrada con Hib-TT. Se supone que el efecto potenciador sobre Hib-TT de la coadministración o combinación con uno o 2 conjugados de polisacárido-TT adicionales resulta de un aumento de la frecuencia de los auxiliares T controlados por el portador y las señales coestimuladoras mediadas por células T. Se observó una mejora significativa de las respuestas de IgG anti-Hib en bebés del Reino Unido cuando DTaP ₅/ La vacuna IPV / Hib-TT (Pediace®l, Sanofi

Pasteur) se administró conjuntamente con MCC-TT (NeisVac-C®, Baxter Bioscience), en comparación con las respuestas de IgG anti-Hib en aquellos que recibieron MCC-CRM₁₉₇ (ya sea Meningitec® [ahora comercializado por Neuron Biotech] o Menjugate® [ahora comercializado por Novartis Vaccines]).⁶ Lactantes inmunizados con 3 dosis de MCC y DTaP₅/IPV / Hib-TT a los 2, 3 y 4 meses de edad se tomaron muestras de sangre 1 mes después de la dosis final. En aquellos que recibieron MCC-TT, las respuestas de Hib (medidas por IgG anti-PRP) fueron significativamente más altas que las que recibieron una de las 2 vacunas MCC-CRM disponibles, siendo la GMC de los que recibieron MCC-TT 4,29 (95 % CI 3,27–5,62) en comparación con 1,75 (95% CI 1,29–2,38) y 1,76 (95% CI 1,29–2,39) en aquellos que recibieron las vacunas MCC-CRM Meningitec® y Menjugate®, respectivamente.

Otro ejemplo de respuestas mejoradas de Hib se observó en un ensayo clínico en el que se utilizó una vacuna conjugada antineumocócica 10-valente (PCV10, Synflorix®, GSK) desarrollada utilizando proteína D de Hib no tipificable como proteína portadora de 8 de los 10 polisacáridos neumocócicos, con serotipos 18C y 19F conjugados con TT y DT, respectivamente. La proteína D se eligió, en parte, para evitar la supresión epitópica inducida por el portador y la interferencia del espectador, las cuales se sabe que ocurren con los conjugados CRM y TT. El GMC anti-Hib IgG y el porcentaje de sujetos con concentraciones de anti-Hib $\geq 1.0 \mu\text{g} / \text{mL}$ fueron significativamente más altos en los receptores de PCV10 en comparación con los receptores de PCV7 cuando se administraron conjuntamente con DTaP₃-HBV-IPV- / Hib-TT (Infanrix hexa™, GSK). La GMC de los vacunados con PCV10 fue de 2,132 $\mu\text{g} / \text{ml}$ (IC del 95%: 1,925-2,362) en comparación con 1,176 $\mu\text{g} / \text{ml}$ (IC del 95%: 0,973-1,423) en los vacunados con PCV7, lo que sugiere una mejora de la respuesta anti-Hib por el portador TT utilizado para el serotipo 18C en PCV10.⁷

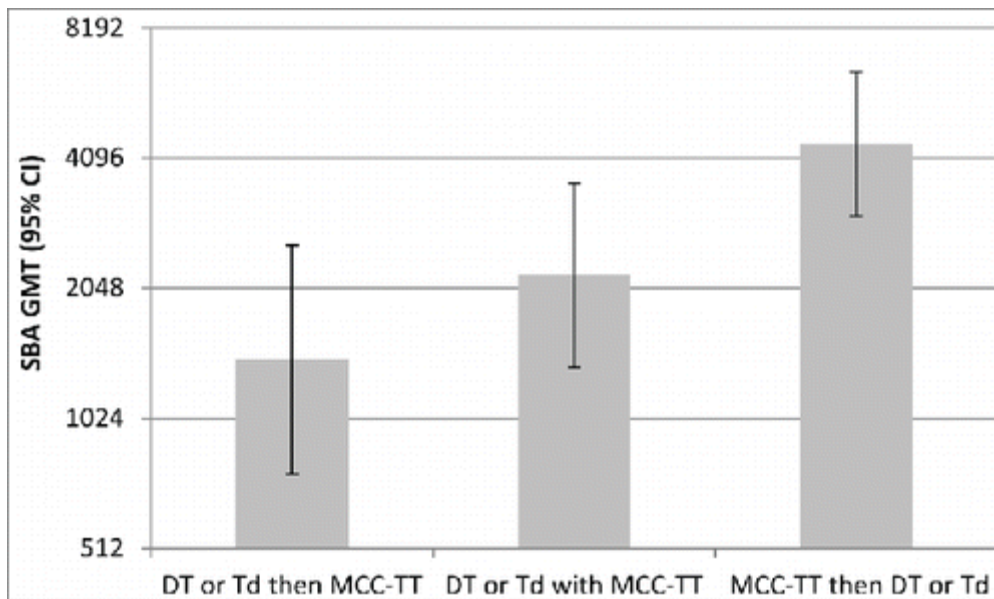
Supresión epitópica inducida por portadores

La presencia de inmunidad preexistente a una proteína portadora tiene el potencial de suprimir la respuesta inmune subsiguiente a un antígeno conjugado con el mismo portador; esto se ha denominado

supresión epitópica inducida por portadores (CIES). Las respuestas reducidas a los antígenos conjugados pueden resultar de uno o más de varios mecanismos, la presencia de anticuerpos preexistentes a la proteína transportadora que impiden el acceso de las células B específicas del antígeno a sus epítomos por impedimento estérico, o la promoción de anti-transportador B- respuestas de células sobre respuestas de células B anti-polisacárido. **La presencia de una proteína portadora puede resultar en una competencia por los recursos;** por ejemplo, la presencia de células B específicas de la proteína portadora dominante puede privar a las células B específicas del antígeno de la ayuda de las células T dando como resultado una reducción de los anticuerpos inducidos por el antígeno. Finalmente,

En ensayos clínicos, se ha informado de CIES relacionado con conjugados TT. Burrage y sus colegas ⁸ investigaron la posible interacción entre las vacunas MCC que contenían TT o CRM₁₉₇ como transportador de proteínas y vacunas contra la difteria y el tétanos administradas como dosis de refuerzo al ingreso a la escuela (DT) o al salir de la escuela (Td). Los niños recibieron MCC-TT un mes antes, después o al mismo tiempo que su vacuna de refuerzo DT o Td. Las respuestas inmunes fueron indicativas de protección a MenC en los 3 grupos, sin embargo, se observó un efecto adverso sobre la inmunogenicidad de MCC-TT antes y en menor grado con la administración concomitante de vacuna DT o Td (**Fig. 2**). ⁸

Figura 2. Títulos de anticuerpos bactericidas séricos del serogrupo C (IC del 95%) en niños que habían recibido MCC-TT un mes antes, después o al mismo tiempo que su vacuna de refuerzo DT o Td Adaptado de Burrage et al. 2002. ⁸ DT = refuerzo preescolar de difteria y tétanos; Td = dosis de tétanos y difteria para los que abandonan la escuela, lo que refleja una dosis más baja de difteria.



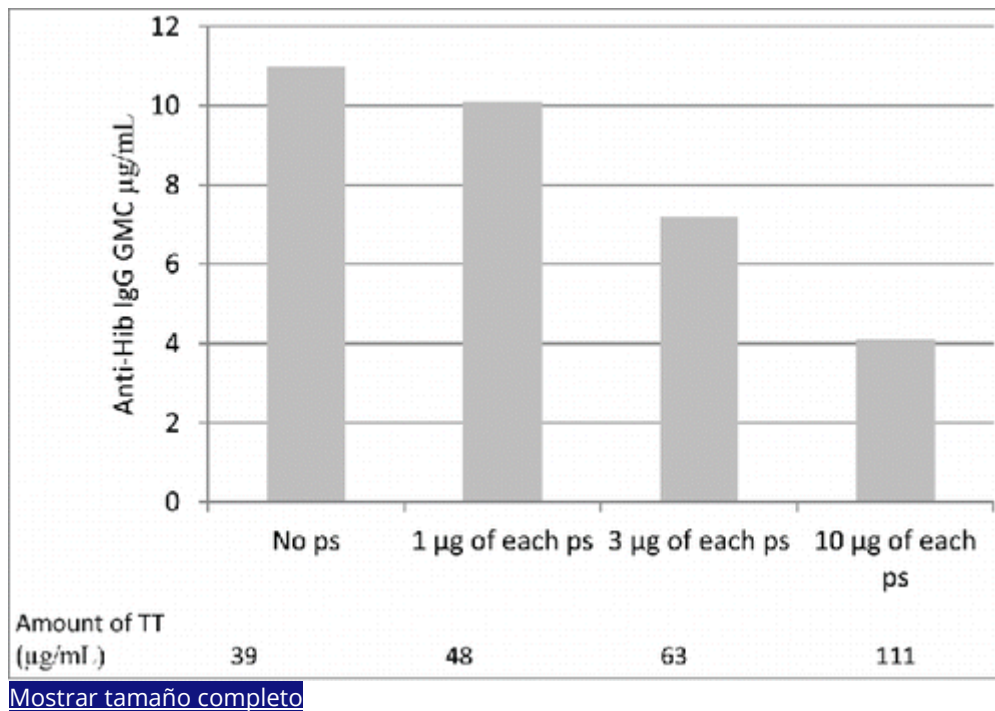
[Mostrar tamaño completo](#)

Dagan y *col.*² compararon la coadministración de una de las 2 vacunas conjugadas de polisacáridos neumocócicos (que contienen los serotipos 6B, 14, 19F y 23F) conjugadas con TT o DT con otras 2 vacunas, difteria-tétanos-tos ferina y Hib-TT en lactantes.

La respuesta de anticuerpos anti-Hib se deterioró significativamente cuando se administró Hib-TT simultáneamente con vacuna antineumocócica conjugada con TT. Se demostró que la dosificación de la proteína transportadora TT influye en las respuestas de Hib. La comparación de las respuestas de Hib de 4 grupos de vacunación, cada uno de los cuales recibió un conjugado de TT neumocócico diferente que contenía cantidades variables de polisacárido neumocócico y, por tanto, proteína transportadora, mostró que la reducción de los anticuerpos anti-Hib era dependiente de la dosis. Las concentraciones de anticuerpos anti-Hib disminuyeron al aumentar el contenido de TT (**Fig. 3**) con diferencias significativas en las respuestas anti-Hib de los 4 grupos ($p = 0,0121$).² No se hizo la misma observación en aquellos que recibieron un conjugado de toxoide diftérico donde la respuesta reducida observada fue específica del portador de TT. Las respuestas reducidas observadas por Dagan *et al.* (1998) se sugirió que se debía a la sobrecarga de TT que interfiere con la respuesta anti-Hib mediada por la dominancia clonal de las células B específicas para los epítomos portadores.² Las dosis óptimas de TT estimularán rápidamente la activación y proliferación de clones de células B específicas del portador que absorben eficazmente el

conjugado y lo presentan a las células T; hay menos clones de células B específicas de polisacáridos, por lo que no alcanzarán la misma frecuencia que el portador. clones de células B específicos. La disminución de la respuesta de los polisacáridos será, por tanto, proporcional a la intensidad de la respuesta inmunitaria al portador.

Figura 3. Concentraciones medias geométricas de IgG anti-Hib cuando se coadministra con cantidades crecientes de vacuna antineumocócica conjugada utilizando TT como proteína transportadora. Adaptado de Dagan *et al.* 1998. ²



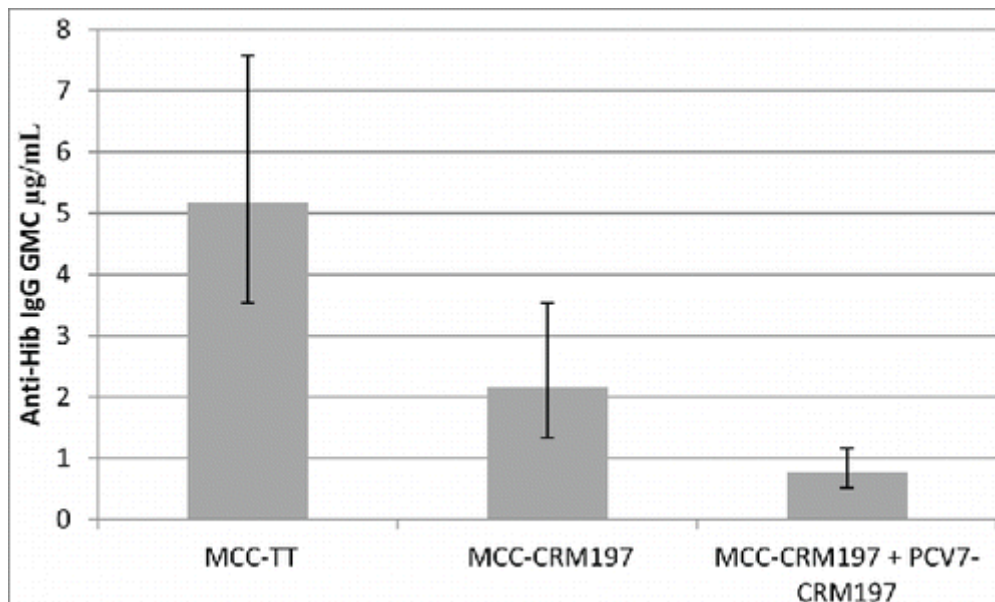
Interferencia de epitopes

La coadministración y / o combinaciones de vacunas que contienen una proteína conjugada dada pueden inducir interferencias que se extienden a antígenos no relacionados que son parte de las combinaciones en uso. ⁵ Esto se ha denominado interferencia de epitopes y puede influir en las respuestas a antígenos no conjugados administrados simultáneamente o incluso secuencialmente. ⁹ El mecanismo sugerido para esta interferencia es la competencia por recursos limitados dentro de los ganglios linfáticos. Las vacunas difieren en su vulnerabilidad a la interferencia de los epitopes, y las respuestas de Hib parecen ser particularmente vulnerables a estos efectos. **Las vacunas**

conjugadas que utilizan CRM₁₉₇ cuando se coadministran con vacunas DTaP / Hib demuestran consistentemente respuestas reducidas de IgG anti-Hib en comparación con los esquemas en los que CRM₁₉₇ no se coadministra. La adición de más vacunas conjugadas CRM₁₉₇ puede reducir aún más las respuestas de Hib.

Comparación de la respuesta anti-Hib en bebés del Reino Unido vacunados simultáneamente a los 2, 3 y 4 meses de edad con DTaP₅ / IPV / Hib-TT (PediaceL®, Sanofi Pasteur) y MCC (ya sea MCC-TT, NeisVacC® o MCC-CRM, Menjugate®)¹⁰ se compararon con aquellos que recibieron DTaP₅ / IPV / Hib-TT (PediaceL®, Sanofi Pasteur), MCC-CRM (Meningitec® [ahora comercializado por Neuron Biotech]) y PCV7 (Prevenar7®, Pfizer).¹¹ respuestas Hib, se mostró a ser reducido en aquellos que recibieron PEDIACEL junto con MCC-CRM en comparación con los que recibieron MCC-TT y reduce aún más cuando MCC-CRM y PCV7 fueron co-administrado (**Fig. 4**).

Figura 4. Respuestas de Hib IgG en aquellos que recibieron PediaceL junto con MCC-TT o MCC-CRM o MCC-CRM y PCV7. Adaptado de Kitchin *et al.* . 2007,¹⁰ Moss *et al.* . 2010.¹¹



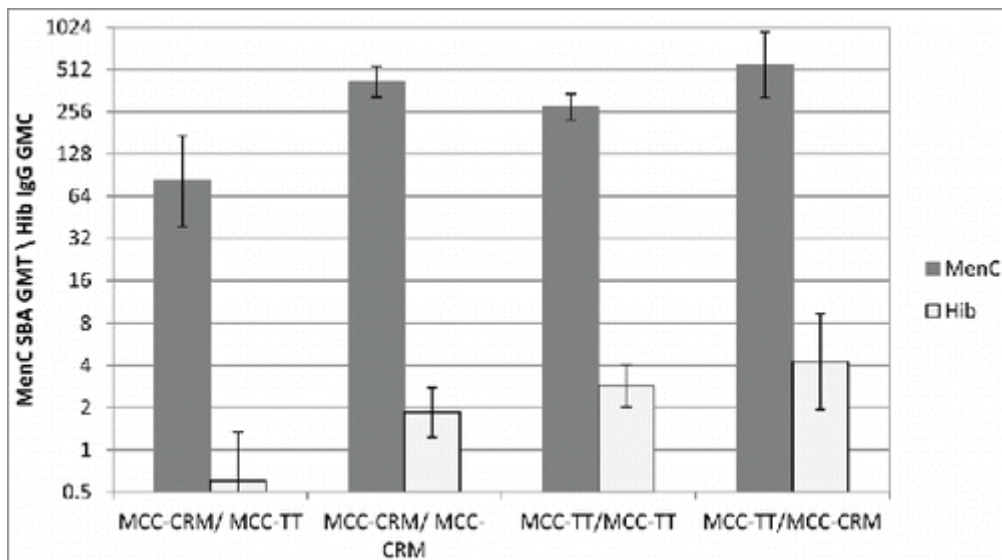
[Mostrar tamaño completo](#)

Las vacunas que contienen los mismos antígenos también pueden tener diferentes efectos sobre las respuestas a los mismos antígenos, por ejemplo, las respuestas de Hib IgG. Grimprel y *col.* ¹² compararon las respuestas de Hib IgG de quienes recibieron DTaP₅ -IPV-Hib (PediaceL®, Sanofi Pasteur) o DTaP₃ -IPV-Hib (Infanrix-IPV® + Hib,

GSK) al mismo tiempo que PCV7 (Prevenar®, Pfizer). Después de tres dosis, la GMC de Hib IgG en aquellos que recibieron DTaP₅-IPV-Hib fue significativamente mayor que en aquellos que recibieron DTaP₃-IPV-Hib, con GMC de 1,38 (IC del 95%: 1,14-1,66) y 0,59 (IC del 95%) 0,49-0,71), respectivamente. Aunque ambas vacunas contienen la misma cantidad de antígeno Hib, los resultados descritos aquí muestran que la coadministración de DTaP₅-IPV-Hib con MCC-TT mejora la respuesta **de Hib mientras que la coadministración de 2 conjugados de CRM, como MCC-CRM₁₉₇ y PCV-CRM₁₉₇, da como resultado una interferencia de epítopes que se propaga a antígenos combinados como Hib.**

Se requiere más de una dosis de algunas vacunas conjugadas, por ejemplo, en el calendario de inmunización infantil del Reino Unido de 2006 a 2013, los bebés recibieron 2 dosis de una de las vacunas MCC de 3 fabricantes diferentes; 2 conjugados a CRM y uno a TT. El análisis de las respuestas de anticuerpos bacterianos séricos (SBA) de MenC en bebés del Reino Unido mostró que las vacunas de MCC con diferentes proteínas transportadoras no son intercambiables. **¹³ Aquellos bebés vacunados con MCC-CRM seguido de MCC-TT tenían respuestas de MenC y Hib significativamente reducidas en comparación con los vacunados con 2 dosis de MCC-CRM o MCC-TT, o MCC-TT seguido de MCC-CRM (Fig.5) . ¹³ Si bien ninguno de los fenómenos informados anteriormente explica la razón de estas respuestas reducidas, la interacción inmune entre las proteínas transportadoras es la explicación más probable.**

Figura 5. GMT de SBA meningocócica del serogrupo C y GMC de IgG de Hib administradas con diferentes combinaciones de vacuna MCC. Adaptado de Ladhani *et al* . 2015. ¹³



[Mostrar tamaño completo](#)

Conclusión

Es necesario evaluar las respuestas inmunitarias que siguen a la coadministración de vacunas conjugadas antes de incorporarlas a las campañas nacionales de inmunización. Se requieren ensayos clínicos específicos para evaluar los efectos de interferencia y mejora y para aumentar nuestra comprensión de estos fenómenos. Los ensayos discutidos anteriormente proporcionan evidencia sobre las interacciones de las vacunas coadministradas, algunas de las cuales demuestran impactos negativos de la administración simultánea. La principal preocupación de las interacciones de las vacunas observadas es la relevancia clínica y el impacto en la protección individual. En aquellos ensayos en los que un impacto negativo de la administración simultánea de la vacuna,

Divulgación de posibles conflictos de intereses

No se revelaron posibles conflictos de intereses.

[Previous article](#) [View issue table of contents](#) [Next article](#)

Referencias

1. Dagan R, Poolman JT, Zepp F. Vacunas combinadas que contienen DTPa-Hib: impacto de IPV y coadministración de conjugados CRM197. Expert Rev

- Vaccines 2008 ; 7: 97 - 115 ; PMID: 18251697 ; [http://dx.doi.org/ 10.1586 / 14760584.7.1.97](http://dx.doi.org/10.1586/14760584.7.1.97) [[Taylor & Francis Online](#)] , [[Web of Science ®](#)] , [[Google Académico](#)]
2. Dagan R , Eskola J , Leclerc C , Leroy O . Respuesta reducida a múltiples vacunas que comparten epítomos de proteínas comunes que se administran simultáneamente a los bebés . Infect Immun 1998 ; 66: 2093 - 8 ; PMID: 9573094 [[PubMed](#)] , [[Web of Science ®](#)] , [[Google Académico](#)]
 3. Miller E , Andrews N , Waight P , Findlow H , Ashton L , England A , Stanford E , Matheson M , Southern J , Sheasby E , et al. Seguridad e inmunogenicidad de la coadministración de una vacuna combinada antimeningocócica del serogrupo C y Haemophilus influenzae tipo b conjugada con la vacuna antineumocócica conjugada 7-valente y la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola a los 12 meses de edad . Clin Vaccine Immunol 2011 ; 18 (3): 367- 72 ; PMID: 21191076 ; [http://dx.doi.org/ 10.1128 / CVI.00516-10](http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00516-10) [[Crossref](#)] , [[PubMed](#)] , [[Web of Science ®](#)] , [[Google Académico](#)]
 4. Kshirsagar N , Mur N , Thatte U , Gogtay N , Viviani S , Preziosi MP , Elie C , Findlow H , Carlone G , Borrow R , et al. Seguridad e inmunogenicidad de una nueva vacuna conjugada antimeningocócica del grupo A en adultos indios sanos . Vaccine 2007 ; 25S: A101 - 7 ; [http://dx.doi.org/ 10.1016 / j.vaccine.2007.04.050](http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.050) [[Referencia cruzada](#)] , [[Web of Science ®](#)] , [[Google Académico](#)]
 5. Dagan R , Poolman J , Siegrist CA . Vacunas glicoconjugadas e interferencia inmunológica: una revisión . Vaccine 2010 ; 28 (34): 5513 - 23 ; PMID: 20600514 ; [http://dx.doi.org/ 10.1016 / j.vaccine.2010.06.026](http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.06.026) [[Crossref](#)] , [[PubMed](#)] , [[Web of Science ®](#)] , [[Google Académico](#)]
 6. Sur J , Borrow R , Andrews N , Morris R , Waight P , Hudson M , Balmer P , Findlow H , Findlow J , Miller E . Inmunogenicidad de una pauta reducida de vacuna conjugada meningocócica del grupo C administrada concomitantemente con las vacunas Prevenar y Pediacel en lactantes sanos en el Reino Unido . Clin Vaccine Immunol 2009 ; 16 (2): 194 - 9 ; PMID: 19091990; [http://dx.doi.org/ 10.1128 / CVI.00420-08](http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00420-08) [[Crossref](#)] , [[PubMed](#)] , [[Web of Science ®](#)] , [[Google Académico](#)]
 7. Knuf M , Szenborn L , Moro M , Petit C , Bernal N , Bernard L , Dieussaert I , Schuerman L . Inmunogenicidad de las vacunas infantiles de uso habitual cuando se coadministran con la vacuna conjugada de proteína D neumocócica no tipificable de 10 serotipos de Haemophilus influenzae (PHiD-CV) . Pediatr Infect Dis

- J 2009 ; 28: S97 - S108 ; PMID: 19325452 ; [http://dx.doi.org/ 10.1097 / INF.0b013e318199f61b](http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e318199f61b) [[Crossref](#)] , [[PubMed](#)] , [[Web of Science ®](#)] , [[Google Académico](#)]
8. Burrage M , Robinson A , Borrow R , Andrews N , Southern J , Findlow J , Martin S , Thornton C , Goldblatt D , Corbel M , et al. Efecto de la vacunación con proteína transportadora sobre la respuesta a vacunas conjugadas meningocócicas C y valor de diferentes inmunoensayos como predictores de protección . Infect Immun. 2002 ; 70: 4946 - 54 ; PMID: 12183540; [http://dx.doi.org/ 10.1128 / IAI.70.9.4946-4954.2002](http://dx.doi.org/10.1128/IAI.70.9.4946-4954.2002) [[Crossref](#)] , [[PubMed](#)] , [[Web of Science ®](#)] , [[Google Académico](#)]
 9. Insel RA . Posibles alteraciones en la inmunogenicidad al combinar o administrar simultáneamente componentes de la vacuna . Ann NY Acad Sci 1995 ; 754: 35 - 47 ; PMID: 7625671 ; [http://dx.doi.org/ 10.1111 / j.1749-6632.1995.tb44436.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb44436.x) [[Crossref](#)] , [[PubMed](#)] , [[Web of Science ®](#)] , [[Google Académico](#)]
 10. Kitchin NR , Sur de J , Morris R , Hemme F , Thomas S , Watson MW , Cartwright K , Miller E . Evaluación de una vacuna contra la difteria-tétanos-tos ferina acelular inactivada contra el poliovirus-Haemophilus influenzae tipo b administrada simultáneamente con la vacuna conjugada meningocócica del grupo C a los 2, 3 y 4 meses de edad . Arch Dis Child. 2007 ; 92: 11 - 6 ; PMID: 16670121 ; [http://dx.doi.org/ 10.1136 / adc.2005.076109](http://dx.doi.org/10.1136/adc.2005.076109) [[Crossref](#)] , [[PubMed](#)] , [[Web of Science ®](#)] , [[Google Académico](#)]
 11. Moss SJ , Fenton AC , Toomey J , Grainger A , Borrow R , Balmer P , Smith J , Gennery AR . Inmunogenicidad de una vacuna antineumocócica conjugada heptavalente administrada simultáneamente con una vacuna combinada contra la difteria, el tétanos, la tos ferina acelular de cinco componentes, la polio inactivada y Haemophilus influenzae tipo B y una vacuna conjugada contra el meningococo del grupo C a los 2, 3 y 4 meses de edad . Clin Vaccine Immunol 2010 ; 17: 311 - 6 ; PMID:20042517 ; [http://dx.doi.org/ 10.1128 / CVI.00315-09](http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00315-09) [[Crossref](#)] , [[PubMed](#)] , [[Web of Science ®](#)] , [[Google Académico](#)]
 12. Grimprel E , Wysocki J , Boisnard F , Thomas S , Mwawasi G , Reynolds D . Inmunogenicidad y seguridad de DTaP₅-IPV-Hib completamente líquido en comparación con DTaP₃-IPV / Hib cuando ambos se administran conjuntamente con una vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (PCV7) a los 2, 3, 4 y 12 a 18 meses de edad: una fase III , estudio simple ciego, aleatorizado, controlado,

multicéntrico . *Vacuna* 2011 ; 29: 7370 - 8 ; PMID: 21807056 ; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.07.078> [[Crossref](#)] , [[PubMed](#)] , [[Web of Science ®](#)] , [[Google Académico](#)]

- 13.** Ladhani SN , Andrews NJ , Waight P , Hallis B , Matheson M , Inglaterra A , Findlow H , Bai X , Borrow R , Burbidge P , et al. Intercambiabilidad de las vacunas conjugadas meningocócicas del grupo C con diferentes proteínas transportadoras en el calendario de inmunización infantil del Reino Unido . *Vaccine* 2015 ; 33: 648 - 55 ; PMID: 25510388 ; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.12.018> [[Crossref](#)] , [[PubMed](#)] , [[Web of Science ®](#)] , [[Google Académico](#)]